

話 題

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)とは

日本医科大学皮膚科学教室 東 直行

はじめに

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS: 薬剤性過敏症候群)は、平成13年度に組織された厚生労働省研究班“Stevens-Johnson症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN)”により正式に提唱された名称である。

DIHSは、従来hypersensitivity syndromeと呼ばれていたが、その後、病態に薬剤アレルギーとウイルス感染症が複合的に関与していることが明らかとなった。そのため薬剤アレルギーが関与するにも関わらず、hypersensitivity syndromeという名称であったため、重症薬疹として医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に救済措置を申請する際に問題になる可能性が示唆され、薬剤性の名称が付け加わり、DIHSと名称されることになった。

DIHSの概念と臨床的特徴

DIHSの概念は「高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合発症2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じる」である。

またその臨床的特徴としては以下の4点が挙げられる。

1. 全身症状としては、発熱、皮疹(斑状丘疹または多型紅斑で初発し、紅皮症に移行することが多い)、肝機能障害、血液学的異常(白血球増多、異型リンパ球の出現、好酸球増多)、リンパ節腫脹が挙げられる。また多臓器障害として、腎障害、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

2. 原因となる薬剤は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、DDS、サラゾスルファピリジン、メキシレチン、アロプリノール、ミノサイクリンにほぼ限定されている。

3. 原因薬剤の投与開始から発症までの期間は2~6週間後のことが多い。しかし内服後、半年以上の症例も存在する。

4. 原因薬剤の投与を中止した後も症状は進行し、軽快するまで1カ月以上の経過を有することも多い。

通常の薬疹は1~2週間の内服で発症し、原因薬剤を中止すると速やかに軽快するというのが一般的であるが、DIHSでは、投与してもすぐには発症せず、中止しても症状はむしろ進行し遷延するという極めて特異な特徴を持っている。

DIHSとHHV-6(ヒトヘルペスウイルス6)の再活性化

DIHSがhypersensitivity syndromeと呼称されていた時代でも、リンパ節腫脹や異型リンパ球の出現から、ウイルス感染症の関与が推測され検討されていたが、共通して検出されるウイルスは長く見つからなかった。しかし1997年Descampsらが、初めて突発性発疹の原因ウイルスで

あるHHV-6の関与を報告した。その後1998年Tohyama, Suzukiらが相次いでDIHS患者でHHV-6の再活性化が起こっていることを報告し、その後の症例集積により、薬剤アレルギーの症状が先に出現し、その後HHV-6の再活性化がおき、症状が遷延することが判明した。

DIHSの診断と治療

DIHSの診断は、前述したような臨床症状、原因薬剤の摂取歴とHHV-6の再活性化の証明が必要である。HHV-6再活性化は、1)ベア血清でHHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇(発症後14日以内と28日以降)、2)血清中HHV-6 DNAの検出、3)末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。しかし臨床症状等から強くDIHSが疑われるが、HHV-6の再活性化の検討を施行していなくとも非典型DIHSとして診断可能である。

治療としては、ステロイドの全身投与、あるいはステロイドパルス療法を用いる。ステロイドの減量は慎重を期しないと、皮疹、発熱や肝機能障害がしばしば再燃することがあるので注意を要する。また症例によっては、血中IgG値低下を認める例もあり、あわせてヒトγグロブリン製剤の投与も考慮されている。

DIHSの発症機序と病態

DIHSの発症機序については、原因薬剤の中間代謝産物とTリンパ球の活性化により組織障害を引き起こすと推測されている。しかしHHV-6の再活性化が、DIHS発症機序にどう関与しているのかは不明である。典型的なDIHSの二峰性の臨床経過の内、初めに起こる発熱等の全身症状は、単なる薬剤アレルギーと考えられるのか、それとも他の未知のウイルスの関与があるのか、あるいは特定の薬剤とその薬剤に対して感受性のある人では、免疫能が低下するようなアレルギーを引き起こすのかなどの発症機序解明の余地は依然として残っている。

HHV-6の再活性化が、DIHSでの症状遷延の原因であることに間違いはないが、この病態はHHV-6そのものが起こすのではなく、HHV-6感染細胞を除外するための免疫反応による組織障害であると推察されている。またウイルス感染細胞以外の組織障害もみられるため、CD8+ cytotoxic T細胞を主体とした非特異的な過剰な活性化が誘導されていると推測される。

おわりに

DIHSでの、薬剤アレルギーとHHV-6再活性化との関連の発見は、薬疹とウイルス感染症の複合という新しい疾患概念を明らかにした。このDIHSでの病態解明が他の重症薬疹の病態解明に新たな局面を生み出したともいえる。

今後、DIHSを初めとした重症薬疹の発症機序と病態が、ゲノムレベルでより一層解明されることが期待される。

(受付: 2005年1月14日)

(受理: 2005年1月27日)